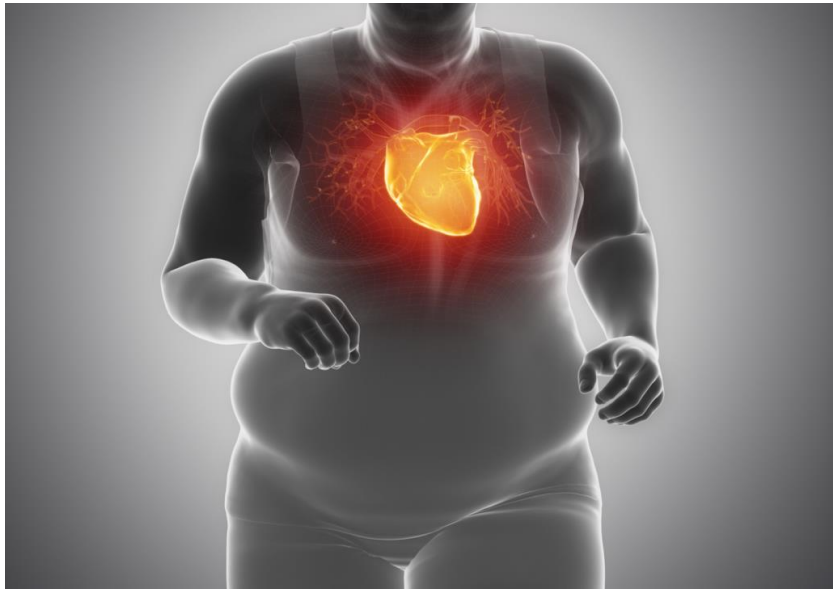
TEMA 14.

EL SÍNDROME METABÓLICO



1. Definición, manifestaciones clínicas y epidemiología
2. Base molecular y factores de riesgo
3. Perfil bioquímico y criterio diagnóstico
4. Tratamiento

Síndrome metabólico → condición clínica compleja (de enorme prevalencia!!!)

Define la agrupación no causal de diversos factores de riesgo de ECV (enfermedad cardiovascular) de origen metabólico:

Obesidad central + dislipemia + hipertensión + hiperglucemia

Engloba el conjunto de síntomas/signos clínicos desencadenados por la **"resistencia a la insulina"**

Descrito originalmente por Reaven en 1988, ha recibido múltiples denominaciones

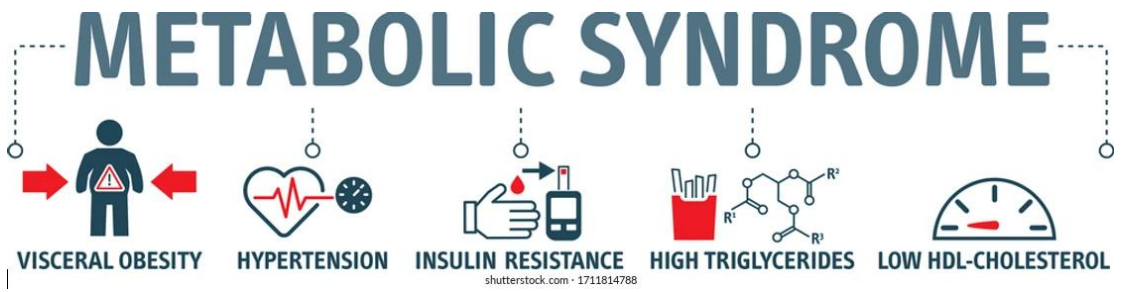
Síndrome X
Síndrome de Reaven
Síndrome de resistencia a insulina
Síndrome metabólico
El "cuarteto de la muerte"
Síndrome plurimetabólico
Síndrome dismetabólico
Síndrome Cardiometabólico
Fenómeno "H"
Hipertensión Dislipidémica
Cintura Hipertrigliceridémica

***Descripción original de Reaven (Banting Lecture -1988-)*:**

- Resistencia a la Insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos (VLDLs) circulantes.
- Hipertensión arterial.

***A lo que hoy se añade*:**

- Obesidad abdominal.
- Dislipemia aterogénica: ↓ cHDL, ↑ apoB, ↑ cLDL
- Estado vascular "pro-trombótico": elevado fibrinógeno, elevación del inhibidor de activación del plasminógeno-1 (PAI-1).
- Estado "pro-inflamatorio": aumento en proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores.



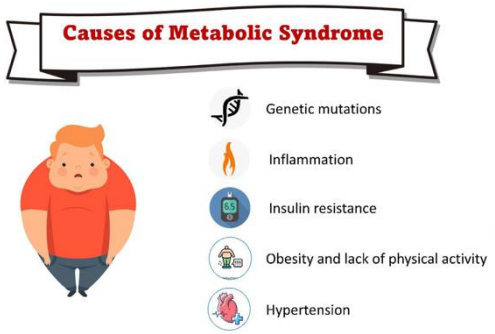
PREVALENCIA

- Enorme… y en aumento (relacionada con el aumento de la obesidad).
- Afecta al 30 % de la población mundial (países desarrollados).
- Su prevalencia aumenta en función de la edad ➜ 7 % a los 20-29 años ➜ 20 % a los 35-44 años ➜ 43 % en mayores de 65 años.
- **Sólo el 20 % de los afectados padece *diabetes mellitus* tipo 2 (el 80% presenta RI compensada).**
- Sólo el 50 % de los afectados presenta antecedentes familiares de DMT2.

- En **España** (Estudio DARIOS 2012):
  - Afecta a más del 30 % de la población española entre 35-75 años.
  - Y a más del 40 % de la población > 55 años!.
  - Afecta a más de 24 % población somo SM pre-mórbido (no DM y no ECV manifiestas).

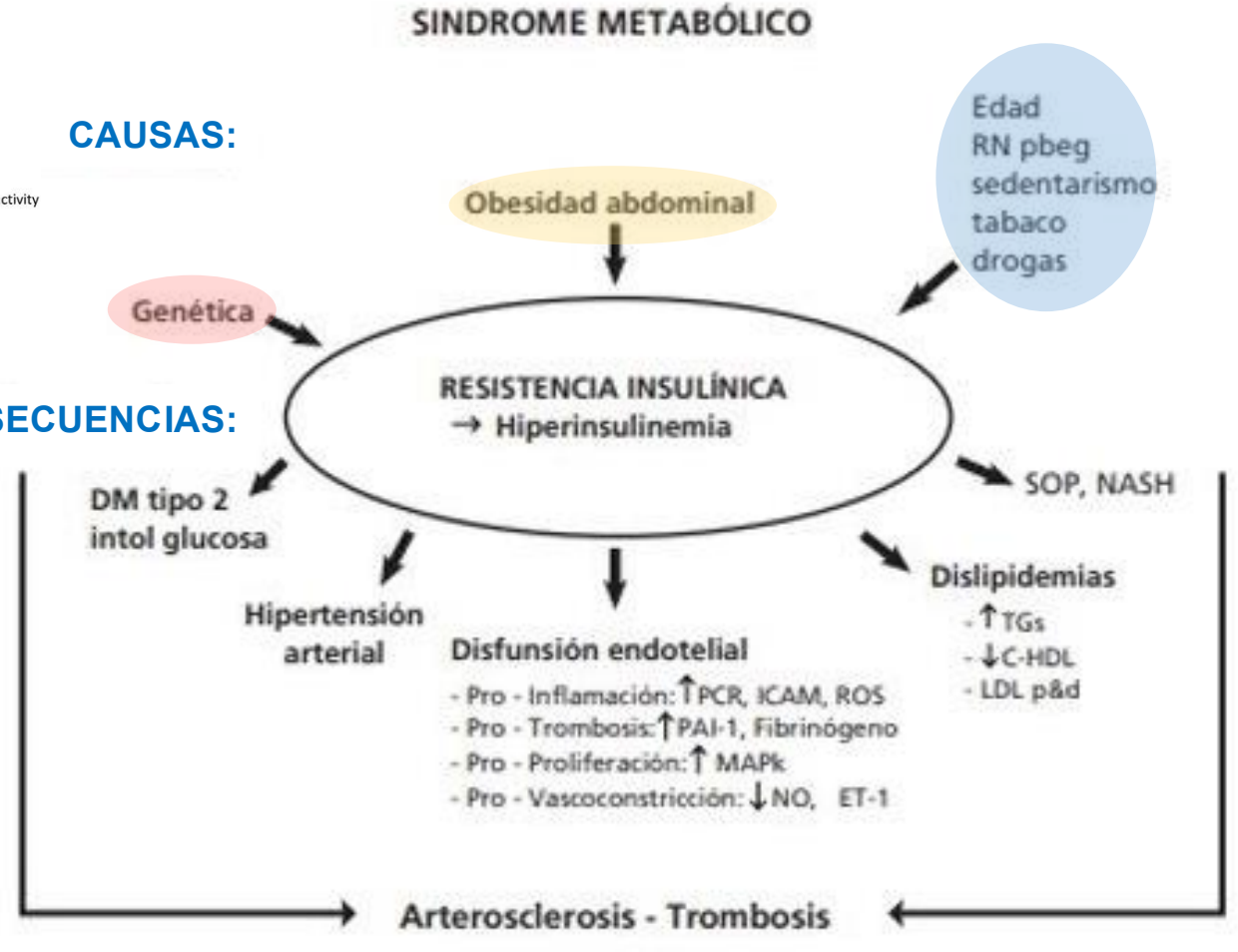
➜ *Interés diagnóstico en ATENCIÓN PRIMARIA (intervención temprana y prevención)*

2. BASE MOLECULAR



CAUSAS:

CONSECUENCIAS:



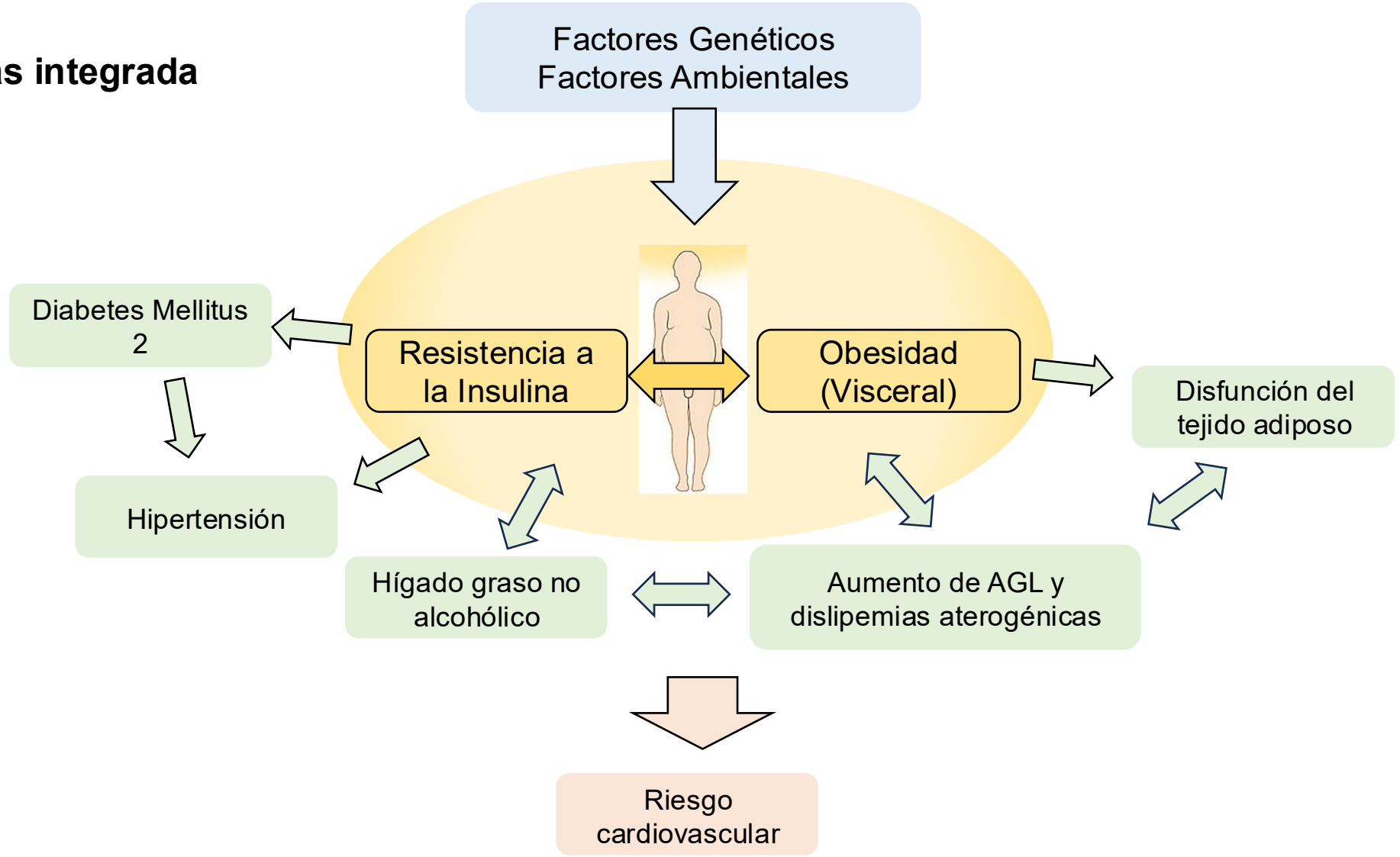
Carácter multifactorial

Mecanismo etiopatogénico
Cambios Bioquímicos

Manifestaciones clínicas

ETIOPATOLOGÍA DEL SINDROME METABÓLICO

Visión actual más integrada



ETIOPATOLOGÍA DEL SINDROME METABÓLICO

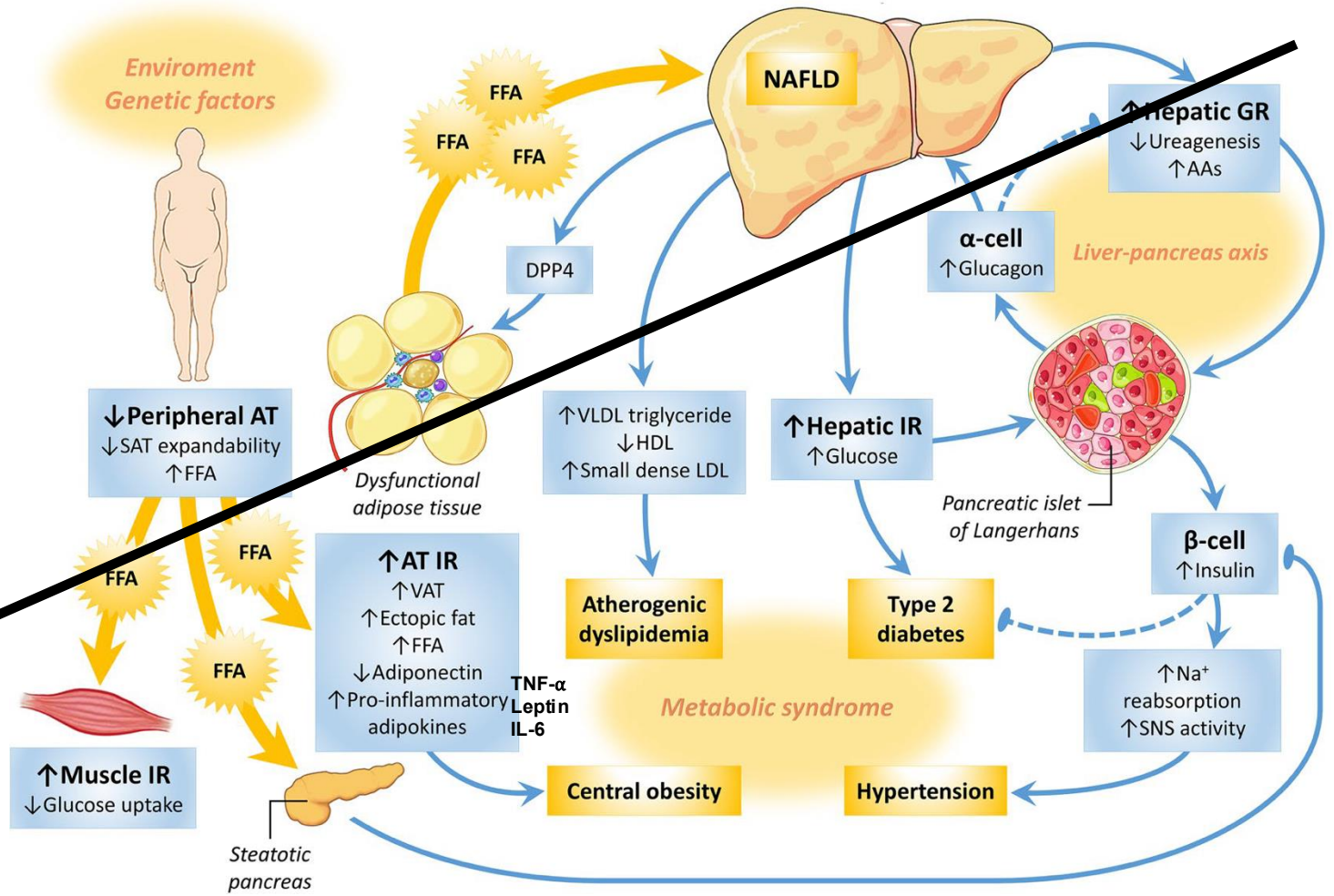
Visión actual más integrada…

… y los distintos mecanismos moleculares

https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00570-y

Otras revisiones actuales muy interesantes:

Gonzalez-Muniesa et al 2017 (Nature)
Bovolini et al 2020 (In J Sport Med)
Mostafa et al 2023 (Food Chem Adv)
Rinaldi et al 2021 (Antioxidants)
Ouchi et al 2011 (Nature reviews)

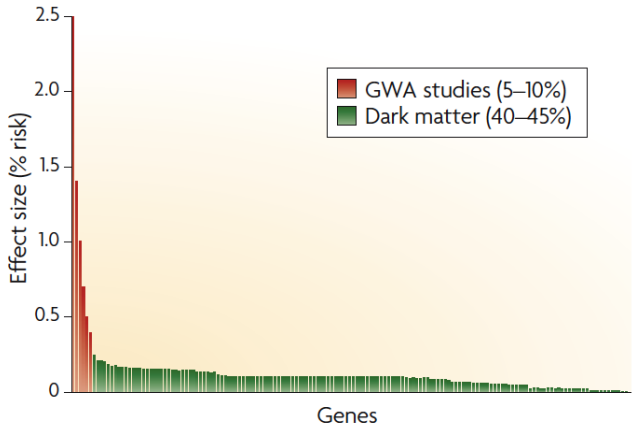


AAs: amino acids; **AT:** adipose tissue; **DPP4:** dipeptidyl peptidase 4; **FFA:** free fatty acid; **GR:** glucagon resistance; **HDL:** high-density lipoprotein; **IR:** insulin resistance; **LDL:** low-density lipoprotein; **NAFLD:** non-alcoholic fatty liver disease; **SAT:** subcutaneous adipose tissue; **SNS:** sympathetic nervous system; **VAT:** visceral adipose tissue; **VLDL:** very low-density lipoprotein.

FACTORES DE RIESGO

GENÉTICOS:

- Muy difícil la identificación de genes relacionados.
- Todos los rasgos del SM están fuertemente influenciados por factores genéticos.
- Los loci identificados hasta ahora a partir de los estudios GWAs explican menos del 10% de la varianza poblacional de los rasgos del SM.
- Dadas las elevadas heredabilidades de los rasgos del SM, parece que los resultados de los estudios GWA comunicados hasta la fecha han mapeado una pequeña fracción de sus componentes genéticos.



AMBIENTALES:

- **Estilo de vida**: Sobrepeso y vida sedentaria.
- **Dieta:** tiene el papel más importante en la evolución del SM. El elevado consumo de grasas saturadas induce el depósito de grasa en el hígado musculo esquelético y páncreas, que favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina.
- **Enfermedades cardiovasculares:** Se ha demostrado que aumenta la incidencia para desarrollar SM alrededor de 15 veces después de los 30 años.
- **Fumar:** reduce la sensibilidad a la insulina, incrementa el riesgo cardiovascular y aumenta los niveles de TAG.
- **Alcohol:** un elevado consumo (más de 20 veces al mes) esta correlacionado con un descenso en los niveles de HDL, un aumento de los TAG y aparición de hiperinsulinemia.
- **Otros riesgos:** sueño inadecuado, stress, historial familiar…

PERFIL BIOQUÍMICO

CARBOHIDRATOS ➜ Resistencia a insulina. Hiperinsulinemia.

LÍPIDOS ➜ Dislipemia: ↑ TAG, ↓ cHDL, ↑ apoB, ↑ cLDL

FIBRINOLISIS ➜ ↑ PCR y PAI-1

CRITERIOS DIAGNÓSTICO

Diversos organismos (IDF, AHA, NCEP, OMS…) ➜ Diversos criterios

En general, todos están basados en la determinación de:

- Parámetros cuantificables en la exploración física del paciente (en la propia consulta: tensión arterial, perímetro cintura…)
- Marcadores bioquímicos (laboratorio BC)

Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico (1998-2005)

Tabla 2 Diagnóstico del síndrome metabólico

	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005	AHA 2005
Criterios diagnósticos	3 de los criterios abajo mencionados	Hiperglucemia o IR (HOMA) más 2 criterios de los abajo mencionados	Obesidad abdominal más 2 criterios	3 de los abajo mencionados
Obesidad	PC >102 H y >88 M	ICC >0,9 H o 0,85 M o IMC ≥30	Criterio mayor PC ≥94 H o ≥80 M	PC >102 H y >88 M
Glucosa plasmática	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl o IR	≥100 mg/dl o diagnóstico previo de DM	≥100 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante
TG plasma	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl con tratamiento específico	≥150 mg/dl con tratamiento específico
cHDL	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en M	<35 mg/dl en V o <39 mg/dl en M	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en M o en tratamiento específico	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en M o en tratamiento específico
PA	≥130/85 mmHg	≥140/90 mmHg o tratamiento previo	≥130/85 mmHg o con tratamiento hipotensor	≥130 mmHg o ≥85 mmHg o con tratamiento hipotensor
Microalbuminuria	No incluido	Alb/creatinina >30	No incluido	No incluido

AHA: American Heart Association; chDL: colesterol cHDL; HOMA: modelo de homeostasis de la glucosainsulinorresistencia; ICC: índice cintura cadera; IDF: federación internacional de diabetes; IR: insulinorresistencia; M: mujeres; NCEP-ATPIII: «National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III»; PC: perímetro de cintura; V: varones.

CRITERIO INTERNACIONAL ARMONIZADO (OMS, 2009) para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico

Se requiere la constatación de 3 de los 5 criterios siguientes (*):

- **Perímetro abdominal (cintura) aumentado**: ≥ 102 cm (♂) y ≥ 88 cm (♀).
- **Hipertrigliceridemia**: ≥ 150 mg/dl (o en tratamiento farmacológico)
- **Bajos niveles de colesterol-HDL**: < 40 mg/dl (♂)
  < 50 mg/dl (♀)
  (o en tratamiento farmacológico)
- **Hipertensión arterial (HTA)**: TAS (sistólica) ≥ 130 mmHg (y/o)
  TAD (diastólica) ≥ 85 mmHg
  (o en tratamiento farmacológico)
- **Glucemia en ayunas:** ≥ 100 mg/dL (o en tratamiento farmacológico)

(*) ningún criterio es obligatorio. Dada su aplicabilidad práctica, se mantiene la circunferencia de cintura como indicador de obesidad visceral

4. TRATAMIENTO

Tratamiento de la RESISTENCIA A LA INSULINA

Obesidad: **Pérdida de peso y cambios de estilo de vida:** dieta, ejercicio, suprimir tabaco…
Fármacos (?): sibutramina, orlistat… GLP-1!
Cirugía bariátrica

Sensibilizadores a insulina: Metformina, glitazonas…

+ Tratamiento específico (y agresivo) de las PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Dislipemias: Estatinas, fibratos, niacina, acidos grasos omega-3

Diabetes: Metformina, glitazonas, meglitinida… insulina

Hipertensión: Inhibidores ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes canales de calcio

Anti-trombosis: Aspirina (AAS) y otros…

Tabla 3 Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el síndrome metabólico y en la DM

	Objetivos		
	Síndrome metabólico	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus con alto riesgo cardiovascular*
Dislipemia			
cLDL	<130 mg/dl	<100 mg/dl	<70 mg/dl
c-NO-HDL[a]	<160 mg/dl	<130 mg/dl	<100 mg/dl
Apo B	<100 mg/dl	<80 mg/dl	<70 mg/dl
TG	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl
cHDL	>40 en varones	>40 en varones[b]	>40 en varones[b]
	>50 en mujeres	>50 en mujeres[b]	>50 en mujeres[b]
CT/cHDL	<5	<4	<3,5
Apo B/Apo A1	<0,9	<0,7	<0,6
Presión arterial	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg	
		<125/75 mmHg con macroalbuminuria o insuficiencia renal	
HbA1c			
DMT1		<7%	
DMT2		<6,5[c]	
AAS	Valorar según riesgo y edad	Valorar en >40 años con uno o más factores de riesgo	Sí

Apo B: apolipoproteína B; Apo B/Apo A1:índice apolipoproteína B/ apolipoproteína A1; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-NO-HDL: colesterol no HDL; CT/cHDL: índice colesterol total/ colesterol total–cHDL; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada.

*Enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, presencia de microalbuminuria, síndrome metabólico caracterizado por la presencia de 4 o 5 de los componentes clásicos o asociación con múltiples factores clásicos de riesgo (hipercolesterolemia, hipertensión, tabaco, etc).

[a]HDL cuanto más alto mejor, ideal >60 mg/dl.

[b]En la diabetes y en el SM el c-NO-HDL debe ser calculado y utilizado, sustituyendo al cLDL, siempre que los TG sean >200 mg/dl y optativamente cuando los TG >150 mg/dl.

[c]Lograr los objetivos de HbA1c debe conseguirse sin hipoglucemias clínicas, ni subclínicas, por el riesgo que tienen de aumentar la morbimortalidad cardiovascular.

Recomendaciones consenso de la Sociedad Española de Diabetes (SED 2009)

Datos y cifras (OMS, 2022)

- Una de cada ocho personas en el mundo era obesa. Desde 1990, la obesidad se ha duplicado con creces entre los adultos de todo el mundo, y se ha cuatriplicado entre los adolescentes.
- 2500 millones de adultos (18 años o más) tenían sobrepeso. De ellos, 890 millones eran obesos.
- El 43% de los adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, y el 16% eran obesos.
- 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso.
- Más de 390 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso, de los cuales 160 millones eran obesos.

Se le considera la epidemia más peligrosa del siglo XXI.

¿Qué deberíamos saber al acabar este tema?

- Definir ”síndrome metabólico” y entender la importancia de la Resistencia a la insulina como desencadenante más relevante.
- Conocer y reconocer el cuadro clínico del síndrome metabólico.
- Describir la enorme prevalencia del Síndrome metabólico en nuestro entorno y la necesidad de su diagnóstico precoz.
- Conocer los objetivos clínicos normalizados para pacientes con síndrome metabólico.
- Explicar los tratamientos más utilizados para tratar el cuadro de síndrome metabólico.